

И.Г. Русаков, А.А. Теплов, Р.В. Ульянов, Е.В. Филоненко

Флуоресцентная цистоскопия у больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря

BMP

ФЛУОРЕСЦЕНТНАЯ ЦИСТОСКОПИЯ У БОЛЬНЫХ НЕМЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНЫМ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

И.Г. Русаков², А.А. Теплов³, Р.В. Ульянов¹, Е.В. Филоненко^{1,2}¹МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ, Москва, Россия²ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва, Россия³ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского», Москва, Россия

Резюме

Основной проблемой лечения немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря является мультицентричный рост опухоли. Современные методы диагностики не позволяют выявить все поверхностные плоские опухолевые очаги в слизистой мочевого пузыря. Применение визуализационной флуоресцентной диагностики с 5-аминолевулиновой кислотой (5-АЛК) позволяет повысить чувствительность рутинной цистоскопии, но невысокая специфичность метода снижает его диагностическую точность. В МНИОИ им. П.А. Герцена разработана методика, сочетающая флуоресцентную визуализацию с локальной флуоресцентной спектроскопией, что позволило повысить специфичность метода с 71% до 84%. Таким образом, применение локальной флуоресцентной спектроскопии в очагах визуально определяемой флуоресценции 5-АЛК-индуцированного протопорфирина IX позволяет выполнять прицельные биопсии и снизить число диагностических ошибок.

Ключевые слова: флуоресцентная диагностика, локальная флуоресцентная спектроскопия, рак мочевого пузыря, 5-аминолевулиновая кислота.

Для цитирования: Русаков И.Г., Теплов А.А., Ульянов Р.В., Филоненко Е.В. Флуоресцентная цистоскопия у больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря // Biomedical photonics. – 2015. – № 3. – С. 29–35.

Контакты: Филоненко Е.В., e-mail: derkul23@yandex.ru

FLUORESCENCE CYSTOSCOPY IN PATIENTS WITH NON-MUSCLE INVASIVE BLADDER CANCER

I.G. Rusakov², A.A. Teplov³, R.V. Uljanov¹, E.V. Filonenko^{1,2}¹P.A. Herzen MCRI (branch of FSBI «NMRRС» of the Ministry of Health of the Russian Federation), Moscow, Russia²SBEI of HPE «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University», Moscow, Russia³FSBI «A.V. Vishnevsky Institute of Surgery», Moscow, Russia

Abstract

The main challenge of treating non-muscle invasive bladder cancer is multifocal tumors. Current methods of diagnosis are failed to detect all superficial flat tumor lesions in bladder mucosa. The use of fluorescence imaging with 5-aminolevulinic acid (5-ALA) allows to improve the sensibility of routine cystoscopy, but low specificity decreases its diagnostic accuracy. The method of fluorescence imaging combined with local fluorescence spectroscopy developed in P.A. Herzen MCRI has been shown to increase the specificity from 71% to 84%. Thus, local fluorescence spectroscopy in visible fluorescence of 5-ALA-induced protoporphyrin allows to perform guided biopsy and decrease the rate of diagnostic mistakes.

Keywords: fluorescence diagnosis, local fluorescence spectroscopy, bladder cancer, 5-aminolevulinic acid.

For citations: Rusakov I.G., Teplov A.A., Uljanov R.V., Filonenko E.V. Fluorescence cystoscopy in patients with non-muscle invasive bladder cancer, *Biomedical photonics*, 2015, No. 3, pp. 29-35 (in Russian)

Contacts: Filonenko E.V., e-mail: derkul23@yandex.ru

Введение

Рак мочевого пузыря (РМП) составляет 70% всех опухолей мочевого тракта и около 4% всех онкологических заболеваний. Ежегодно в нашей стране регистрируют свыше 13 тысяч больных с впервые в жизни установленным диагнозом рака мочевого пузыря. На момент установления диагноза более чем у 2/3 больных данное заболевание обнаруживается в форме поверхностного рака мочевого пузыря,

то есть с инвазией не глубже слизисто-подслизистого слоев (Ta, Tis, T1) [1].

В настоящее время диагностика немышечно-инвазивного (НМИ) РМП остается одной из наиболее актуальных проблем онкоурологии в связи с высокой частотой развития ранних рецидивов (70–80%) из-за мультицентричного характера поражения слизистой мочевого пузыря, наличия не выявленных до опера-

ции очагов carcinoma in situ и возможностью имплантации опухолевых клеток во время проведения трансуретральной резекции. Затраты на лечение данной группы больных растут вследствие высокой частоты рецидивов при низкой летальности и длительной продолжительности жизни, а также потребности в повторных курсах лечения [2, 3].

Таким образом, основной проблемой лечения НМИ РМП является мультицентричный рост уротелиальных карцином. Современные методы диагностики (обычная цистоскопия в белом свете, множественные слепые биопсии, цитология мочи) не позволяют выявить все поверхностные плоские опухолевые очаги в слизистой мочевого пузыря.

При диагностике НМИ РМП ставятся следующие задачи: определение глубины инвазии, выявление очагов carcinoma in situ и комплексное определение факторов прогноза. Для их решения в большинстве клиник нашей страны используют рутинную цистоскопию с гистологическим исследованием и ультразвуковое трансректальное (трансвагинальное) исследование, что, как правило, не позволяет выявить очаги carcinoma in situ, не дает достаточно полной количественной и прогностической характеристик опухолям Ta и T1 и в ряде случаев не позволяет определить истинные границы опухолевого поражения. Неадекватная оценка опухолевого поражения слизистой мочевого пузыря при использовании обычной цистоскопии в белом свете приводит к частым рецидивам после трансуретральной резекции и продолженному росту опухоли ввиду последующего нерадикально проведенного лечения, что, в свою очередь, ведет к прогрессированию опухолевого процесса.

В последнее десятилетие в нашей стране и за рубежом широко изучаются возможности применения фотосенсибилизаторов для флуоресцентной диагностики (ФД) и фотодинамической терапии (ФДТ) злокачественных опухолей основных локализаций, в том числе при РМП [4, 5]. В настоящее время наибольшие перспективы ФД в выявлении поверхностных опухолей мочевого пузыря связаны с применением 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК) и ее производных. При внутрипузырном введении экзогенной 5-АЛК в клетках переходноклеточного РМП синтезируется в несколько раз большее количество эндогенного фотоактивного протопорфирина IX (ПPIX), чем в нормальной слизистой мочевого пузыря [6]. 5-АЛК не является флуоресцирующим соединением, в то время как ПPIX интенсивно флуоресцирует в красной области спектра. Результатом его индукции в опухолевых клетках является возможность выявления очагов РМП по специфической флуоресценции ПPIX.

Как показали зарубежные клинические исследования, чувствительность метода ФД рака мочевого пузыря достигает более 90%, что намного превышает

максимальную чувствительность рутинной цистоскопии (до 50%) [7]. Однако высокая чувствительность метода сопровождается существенно более низкой специфичностью (50–65%), что снижает его диагностическую точность. Для повышения специфичности метода разрабатываются различные подходы. Изучалось сочетание 5-АЛК-индуцированных и аутофлуоресцентных изображений очагов РМП [8]. Для контроля 5-АЛК-индуцированной флуоресценции был использован спектрально-флуоресцентный анализ биоптатов ex vivo [2].

В МНИОИ им. П.А. Герцена для повышения эффективности ФД злокачественных опухолей мочевого пузыря разработан методологический подход, сочетающий флуоресцентную визуализацию с локальной флуоресцентной спектроскопией, что повышает эффективность ФД опухолей различных локализаций.

Материал и методы

В исследование включены 219 больных НМИ РМП. Обсуждаемая группа пациентов состояла из 171 мужчин и 48 женщин. Количество пациентов в возрасте до 40 лет составило 12%, от 40 до 60 лет – 36%, старше 60 лет – 52%. В исследуемую группу были включены 74 больных первичным НМИ РМП и 145 больной с рецидивом НМИ РМП после ранее проведенного противоопухолевого лечения. Предыдущее лечение большинства пациентов в группе рецидивных опухолей заключалось в проведении трансуретральной резекции мочевого пузыря. Пациенты с carcinoma in situ (стадия Tis) составляли 3,3%, с неинвазивной папиллярной карциномой (стадия Ta) – 29,5%, РМП с инвазией в подслизистый слой стенки мочевого пузыря (стадия T1) – 67,2%. Опухоли стадии Ta–T1 по степени дифференцировки распределились следующим образом: высокая степень дифференцировки опухоли (G1) диагностирована в 54,9% наблюдений, умеренная степень дифференцировки (G2) – в 34,3%, низкая степень дифференцировки (G3) – в 10,8%. У 88 (40,1%) больных была диагностирована единичная опухоль, из них у 41 (46,7%) она представляла собой первичный РМП и у 47 (53,3%) – рецидивный РМП, у 131 (59,9%) зарегистрированы множественные опухоли, среди которых 33 (25,4%) пациента с первичным РМП и 98 (74,6%) – с рецидивным РМП.

По степени агрессивности опухоли низкий риск развития рецидива был у 45 (20,5%) пациентов, умеренный – у 61 (27,9%) пациента и высокий – у 113 (51,6%) пациента. Таким образом, у большинства пациентов наблюдали умеренный и высокий риск развития РМП, что требует проведения тщательного исследования состояния слизистой оболочки мочевого пузыря до лечения и в процессе мониторинга за пациентами.

Для проведения ФД использовали инстилляцию в мочевой пузырь 50 мл 3%-го раствора 5-АЛК. Флуоресцентное исследование проводили через 1,5–2 ч после инстилляции 5-АЛК. Для флуоресцентной цистоскопии была использована аппаратура производства «Karl Storz GmbH» (Германия).

Для проведения локальной флуоресцентной спектроскопии применяли спектрально-флуоресцентную диагностическую установку «Спектр-Кластер» (ООО «Кластер», Россия). Для возбуждения флуоресценции использовали две длины волны лазерного излучения: $\lambda_{\text{ex}}=442$ нм (He-Cd лазер) и $\lambda_{\text{ex}}=532$ нм (диодный лазер), при которых возбуждается как аутофлуоресценция, так и флуоресценция ППХ. Спектры флуоресценции регистрировали в диапазоне 460–900 нм при возбуждении с длиной волны 442 нм, и в диапазоне 550–900 нм при возбуждении с длиной волны 532 нм. Для доставки возбуждающего лазерного излучения к поверхности уротелия и регистрируемого излучения флуоресценции – к фотоприемнику использовали совместимый со стандартными эндоскопами Y-образный кольцевой волоконно-оптический катетер.

Методика флуоресцентной цистоскопии

Методика проведения флуоресцентного исследования состояла в следующем. На первом этапе проводили рутинное цистоскопическое исследование поверхности мочевого пузыря в белом свете. Оценивали состояние уротелия, выявляли наличие патологических участков и подозрительных на рак очагов. На втором этапе источник освещения переключали на синий свет и проводили осмотр во флуоресцентном режиме: либо аутофлуоресцентном режиме, либо в режиме изучения 5-АЛК индуцированной флуоресценции. При этом аутофлуоресцентную диагностику выполняли без введения лекарственных средств в мочевой пузырь. Во втором варианте флуоресцентную диагностику проводили через 1,5–2 ч после инстилляции в мочевой пузырь 5-АЛК. На третьем этапе исследования в очагах патологической флуоресценции, выявленных при панорамном обследовании, проводили измерения спектров при контакте торца диагностического катетера и поверхности слизистой оболочки или опухоли мочевого пузыря. В зависимости от размеров флуоресцирующих зон и их количества при каждом обследовании записывали в среднем 25–30 спектров. Биопсию проводили из всех очагов флуоресценции и из нефлуоресцирующих участков.

Результаты и обсуждение

Результаты аутофлуоресцентной диагностики

Без введения 5-АЛК было измерено 392 спектра аутофлуоресценции, в том числе в участках неизменной слизистой – 172 спектров, в очагах воспаления – 59, в очагах тяжелой дисплазии – 13, в очагах РМП – 148 спектров.

Оценку интенсивности аутофлуоресценции проводили по мониторингу диагностического параметра. Было показано, что в спектрах лазер-индуцированной аутофлуоресценции нормальной слизистой его величина составляет $0,3 \pm 0,1$ при $\lambda_{\text{ex}}=442$ нм и $1,0 \pm 0,2$ при $\lambda_{\text{ex}}=532$ нм.

Интенсивность аутофлуоресценции нормальной слизистой мочевого пузыря зависит от концентрации в ткани эндогенных флуорохромов. В целом, зарегистрирован значительный разброс интенсивности аутофлуоресценции при измерениях в различных точках нормального уротелия при $\lambda_{\text{ex}}=532$ нм. В очагах метаплазии, фолликулярного цистита и воспаления интенсивность аутофлуоресценции была сравнима с интенсивностью флуоресценции нормального уротелия. В 82% поверхностных очагов РМП регистрировалось резкое (от 5 до 20 раз) падение интенсивности аутофлуоресценции в спектральном диапазоне 550–900 нм ($p < 0,0001$) (рис. 1). Достоверное уменьшение интенсивности аутофлуоресценции наблюдалось также в очагах тяжелой дисплазии.

В других 18% очагов у 9 пациентов при длине волны возбуждения 532 нм в спектрах аутофлуоресценции очагов РМП с экзофитной формой роста регистрировалось достоверное возрастание диагностического параметра ($p < 0,05$). В спектре аутофлуоресценции экзофитной опухоли возрастает фоновая интенсивность в красной и ближней инфракрасной области спектра (580–715 нм), что отражается на изменении величины диагностического параметра. Поскольку лазерное излучение с $\lambda_{\text{ex}}=532$ попадает в полосу поглощения порфиринов и эффективно возбуждает их флуоресценцию, можно предположить, что возрастание фоновой аутофлуоресценции в красной области спектра отражает стадию начала процесса формирования сосудистой системы и связанного с этим повышением количества предшественников гема в очагах неоплазии (рис. 2).

Результаты флуоресцентной диагностики с 5-АЛК

После внутривезикулярного введения 5-АЛК было измерено 584 спектра флуоресценции, из них в точках нормальной слизистой оболочки мочевого пузыря – 196 спектров, в очагах воспаления слизистой оболочки – 102 спектра, в очагах carcinoma in situ и тяжелой дисплазии – 46 спектра, в очагах переходо-клеточного РМП – 240 спектров.

Через 1,5–2 ч после инстилляции 5-АЛК в очагах воспаления, дисплазии и рака происходила индукция ППХ, о чем свидетельствовало появление на фоне нормального уротелия очаговой красной флуоресценции 5-АЛК-индуцированного ППХ. Флуоресцентная визуализация очагов поверхностного РМП варьирует в цветовом восприятии и ее интенсивность субъективно можно описать в различных оттенках от «слабой» до «сильной».

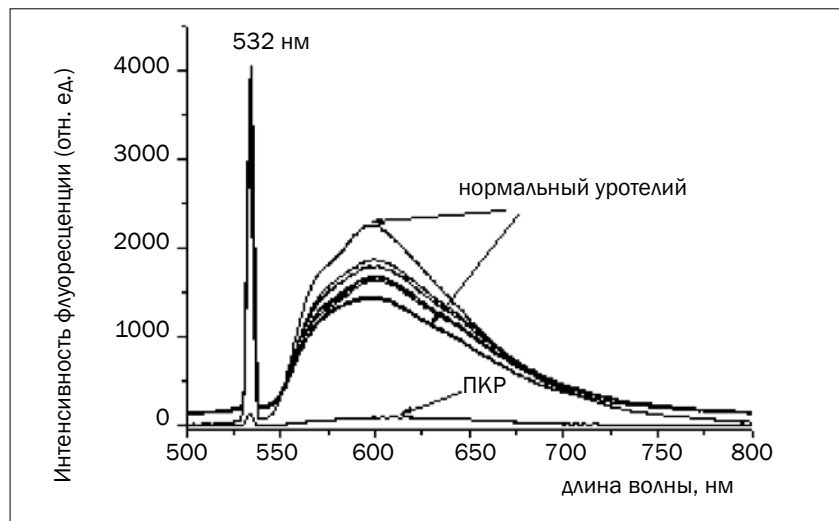


Рис. 1. Спектры аутофлуоресценции, измеренные в нормальной слизистой и очаге РМП, измеренные при возбуждении 532 нм

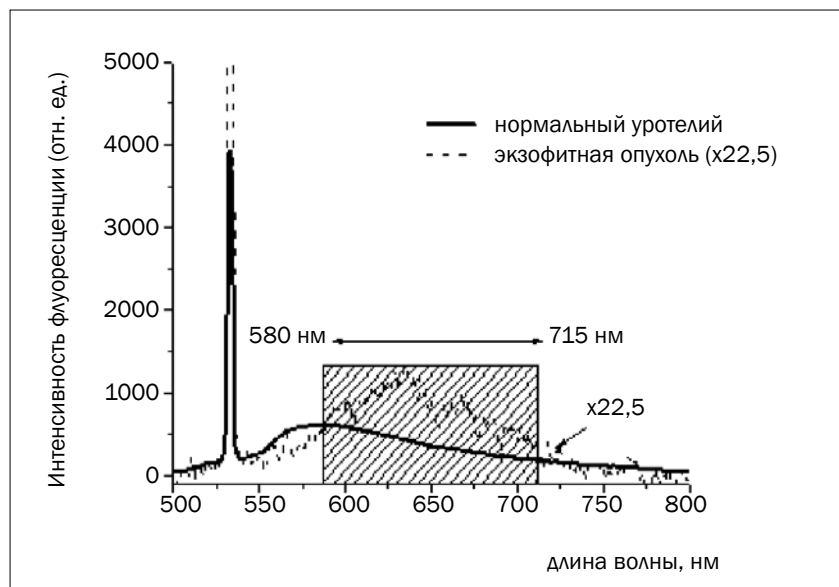


Рис. 2. Спектры аутофлуоресценции нормального уротелия и РМП, измеренные при возбуждении 532 нм

Распределение 5-АЛК-индуцированного ППХ по поверхности патологических очагов являлось неоднородным, что отражалось в диффузном характере распределения интенсивности индуцированной красной флуоресценции и подтверждалось как при анализе изображений, так и по данным локальной флуоресцентной спектроскопии.

Проведение количественных измерений методом локальной флуоресцентной спектроскопии показало, что в нормальном уротелии величина диагностического параметра практически остается на уровне, характерном для аутофлуоресценции, и равна $0,4 \pm 0,1$ при $\lambda_{ex} = 442$ нм и $1,3 \pm 0,4$ при $\lambda_{ex} = 532$ нм. Это согласуется с результатами других

авторов о том, что при инстилляции 5-АЛК ППХ практически не индуцируется в нормальной слизистой оболочке мочевого пузыря [8]. Наибольшие значения величины диагностического параметра регистрировались в спектрах, измеренных в очагах РМП, подтвержденных морфологически (рис. 3, 4). Флуоресцентная контрастность очагов РМП относительно нормального уротелия была максимальной при $\lambda_{ex} = 408$ нм и варьировала от 10 до 35 (в среднем 15), при $\lambda_{ex} = 532$ нм – варьировала от 2 до 20 (в среднем 6).

Измерения спектров в очагах неспецифической визуальной флуоресценции (воспаление, умеренная дисплазия, переходо-клеточные папилломы) пока-

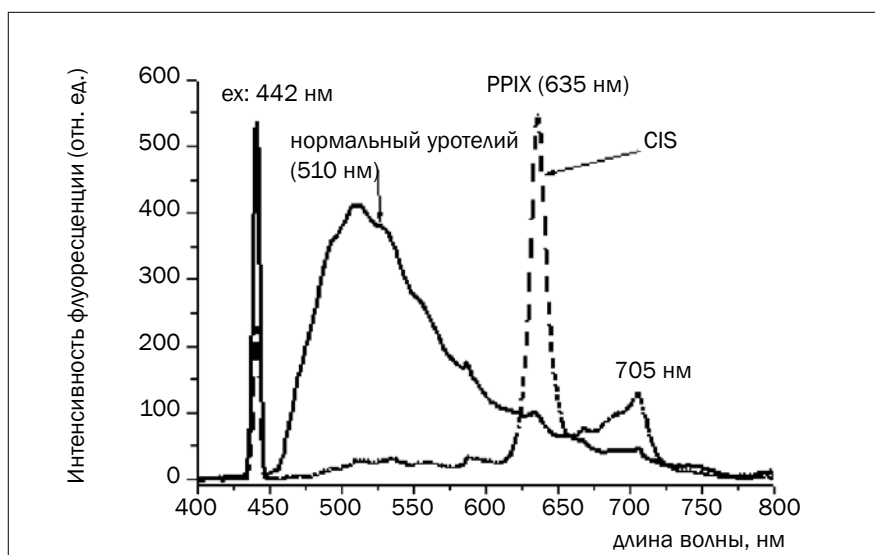


Рис. 3. Спектры флуоресценции нормального уротелия и РМП, измеренные при возбуждении 442 нм

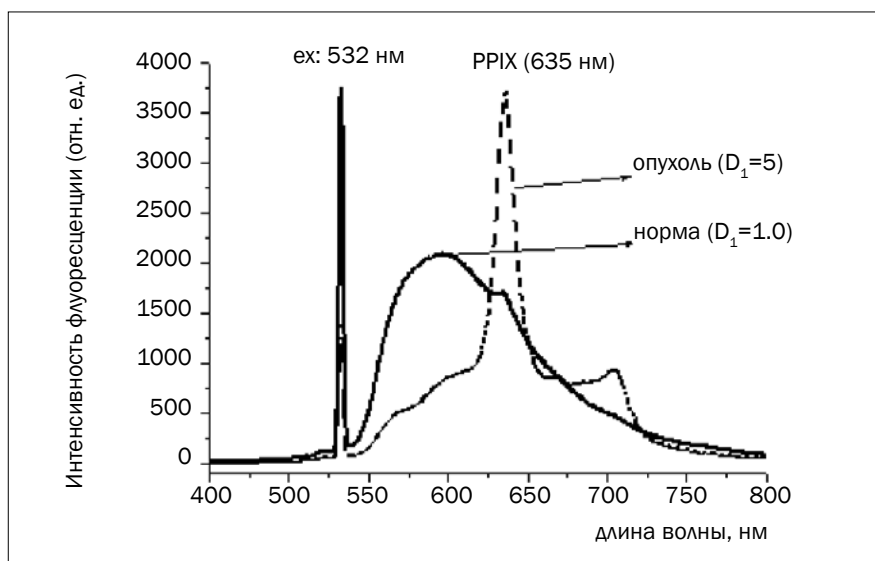


Рис. 4. Спектры флуоресценции нормального уротелия и РМП, измеренные при возбуждении 532 нм

зали значительно меньшую флуоресцентную контрастность этих очагов относительно нормального уротелия – менее 4 при $\lambda_{\text{ex}} = 442$ нм и менее 2 при $\lambda_{\text{ex}} = 532$ нм.

Проведение ФД позволило выявить в ходе исследования 53 скрытых опухолевых очага, которые визуализировались по слабой красной флуоресценции. Морфологически в этих очагах была подтверждена тяжелая дисплазия (3%), carcinoma in situ (95%) и РМП (2%).

Изучена корреляция данных локальной флуоресцентной спектроскопии и результатов морфологического исследования биоптатов. Анализ распределения величины диагностического параметра был проведен

в нормальной слизистой оболочке мочевого пузыря и при различной патологии: воспалительные изменения слизистой оболочки, тяжелая дисплазия, carcinoma in situ и поверхностный РМП (рис. 5, 6).

Статистический анализ результатов проведен у 70 пациентов.

На основании полученных данных была проведена оценка максимальных пороговых значений диагностического параметра, характеризующих нормальный уротелий; очаги воспаления, легкой и умеренной дисплазии; очаги тяжелой дисплазии и РМП (табл. 1).

При дискриминационном уровне, равном 4 усл. ед. (для $\lambda_{\text{ex}} = 532$ нм) и 3,5 усл. ед. (для $\lambda_{\text{ex}} = 442$ нм), полу-

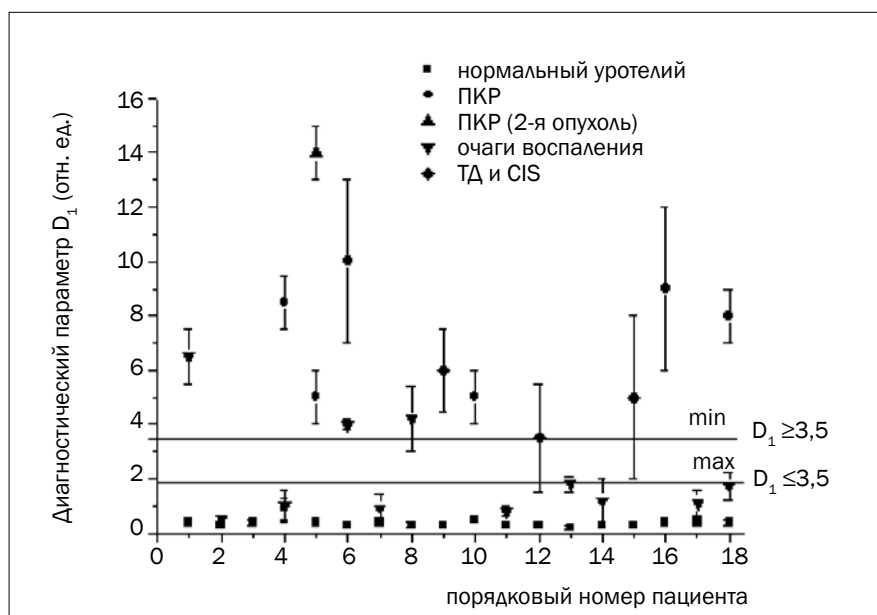


Рис. 5. Распределение диагностического параметра в соответствии с данными морфологического исследования при $\lambda_{ex}=532$ нм (ПКР – плоскоклеточный рак; ТД – тяжелая дисплазия)

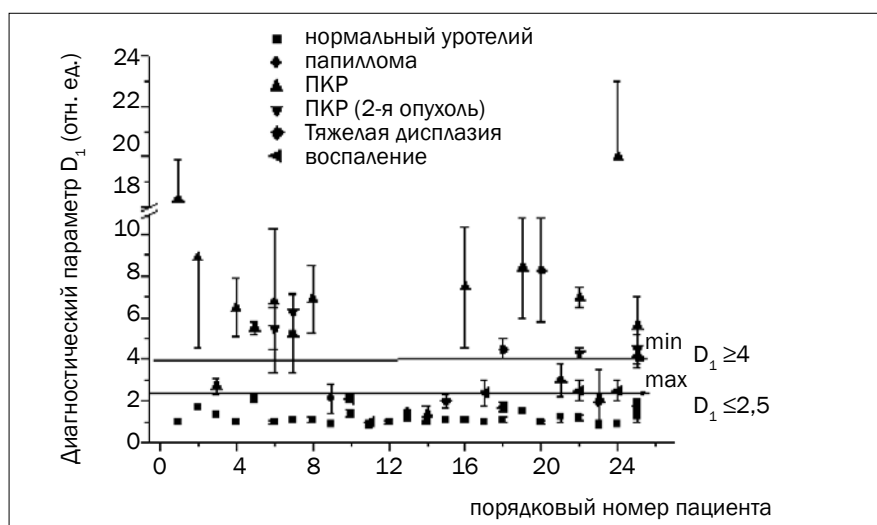


Рис. 6. Распределение диагностического параметра в соответствии с данными морфологического исследования при $\lambda_{ex}=442$ нм (ПКР – плоскоклеточный рак)

чен: 37 истинно-положительный результат, 21 истинно-отрицательных, 3 ложноположительных и 6 ложноотрицательных. Чувствительность метода составила 86%, специфичность – 84% (табл. 2).

Заключение

Таким образом, применение локальной флуоресцентной спектроскопии в комбинации с методикой визуального определения флуоресцентного изображения, повышает специфичность диагностики с 71% до 84% ($p \leq 0,05$), при этом общая точность метода возрастает с 80% до 85%, а предсказательная ценность положительного результата флуоресцентной цистоско-

пии возрастает с 0,67 до 0,90. Полученные результаты коррелируют с данными, полученными в работе, посвященной исследованиям по другим локализациям [9].

Комбинированный метод флуоресцентной диагностики с использованием визуального определения флуоресцентного изображения и локальной флуоресцентной спектроскопии является малоинвазивным чувствительным методом. Применение локальной флуоресцентной спектроскопии в очагах визуально определяемой флуоресценции 5-АЛК-индуцированного ППХ позволяет выполнять прицельные биопсии и снизить число диагностических ошибок.

Таблица 1.

Пороговые значения диагностического параметра для нормальной слизистой, воспалительных изменений и рака мочевого пузыря

Длина волны возбуждения	Пороговые значения диагностического параметра при различной патологии		
	Дисплазия III, рак	Воспалительные изменения	Нормальная слизистая
532 нм	≥ 4	$\leq 2,5$	$1,3 \pm 0,4$
442 нм	$\geq 3,5$	≤ 2	$0,4 \pm 0,1$

Таблица 2.

Оценка эффективности комплексного флуоресцентного исследования в диагностике очагов поверхностного РМП

Метод исследования	Результат флуоресцентной диагностики							
	ИП	ИО	ЛО	ЛП	СП	ЧВ	ПЦРП	ОТМ
Флуоресцентная цистоскопия	41	49	2	20	71%	95%	0,67	80%
Флуоресцентная цистоскопия с ЛФС	37	21	6	4	84%	86%	0,90	85%

ИП – истинноположительный результат; ИО – истинноотрицательный результат; ЛО – ложноотрицательный результат; ЛП – ложноположительный результат; ЧВ – чувствительность; СП – специфичность; ПЦРП – предсказательная ценность положительного результата; ОТМ – общая точность метода; ЛФС – локальная флуоресцентная спектроскопия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. – М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2014. – 250 с.
2. Inoue K., Fukuhara H., Shimamoto T. et al. Comparison between intravesical and oral administration of 5-aminolevulinic acid in the clinical benefit of photodynamic diagnosis for nonmuscle invasive bladder cancer // *Cancer*. – 2012. – 118 (4). – P. 1062–74.
3. Dindyal S., Nitkunan T., Bunce C.J. The economic benefit of photodynamic diagnosis in non-muscle invasive bladder cancer // *Photodiagnosis and photodynamic therapy*. – 2008. – 5(2). – P. 153–158.
4. Bordiera B., Mazerollesb C., Malavaud B. Photodynamic diagnosis in non-muscle-invasive bladder cancer // *J. Clin. Laser. Med. Surg.* – 1998. – Vol. 16. – P. 61–8.
5. Филоненко Е.В. Флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия – обоснование применения и возможности в онкологии // *Фотодинамическая терапия и фотодиагностика*. – 2014. – №1. – С.3-7.
6. Datta S.N., Loh C.S., MacRobert A.J. et.al. Quantitative studies of the kinetics of 5- aminolaevulinic acid-induced fluorescence in bladder transitional cell carcinoma // *Br. J. Cancer*. – 1998. – Vol. 78. – P. 1113–1118.
7. Zaak D., Frimberger D., Stepp H. et al. Quantification of 5-aminolevulinic acid induced fluorescence improves the specificity of bladder cancer detection // *J. Urol.* – 2001. – Vol. 166. – P. 1665–1669.
8. Frimberger D., Zaak D., Stepp H. et.al. Autofluorescence imaging to optimize 5-ALA-induced fluorescence endoscopy of bladder carcinoma // *Urology*. – 2001. – Vol. 58. – P. 372–375.
9. Филоненко Е.В. Флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия в онкологии. Дис. д.м.н. М.: 2006. – 195 с.

REFERENCES

1. Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2012 godu (zabolevaemost' i smertnost') (Malignant neoplasms in Russia in 2012 (incidence and mortality)), pod red. Kaprina A.D., Starinskogo V.V., Petrovoi G.V., M. FGBU «MNI OI im. P.A. Gertsena» Minzdrava Rossii, 2014, pp. 1–250.
2. Inoue K., Fukuhara H., Shimamoto T. et al. Comparison between intravesical and oral administration of 5-aminolevulinic acid in the clinical benefit of photodynamic diagnosis for nonmuscle invasive bladder cancer, *Cancer*, 2012, No. 118 (4), pp. 1062–1074.
3. Dindyal S., Nitkunan T., Bunce C.J. The economic benefit of photodynamic diagnosis in non-muscle invasive bladder cancer, *Photodiagnosis and photodynamic therapy*, 2008, No. 5 (2), pp. 153–158.
4. Bordiera B., Mazerollesb C., Malavaud B. Photodynamic diagnosis in non-muscle-invasive bladder cancer, *J. Clin. Laser. Med. Surg.*, 1998, Vol. 16, pp. 61–8.
5. Filonenko E.V. Fluorescentnaya diagnostika i fotodinamicheskaya terapiya – obosnovanie primeneniya i vozmozhnosti v onkologii (Fluorescence diagnosis and photodynamic therapy – justification of use and opportunities in oncology), *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika*, 2014, No. 1, pp. 3–7.
6. Datta S.N., Loh C.S., MacRobert A.J. et.al. Quantitative studies of the kinetics of 5- aminolaevulinic acid-induced fluorescence in bladder transitional cell carcinoma, *Br. J. Cancer*, 1998, Vol. 78, pp. 1113–1118.
7. Zaak D., Frimberger D., Stepp H. et al. Quantification of 5-amino-levulinic acid induced fluorescence improves the specificity of bladder cancer detection, *J. Urol.*, 2001, Vol. 166, pp. 1665–1669.
8. Frimberger D., Zaak D., Stepp H. et.al. Autofluorescence imaging to optimize 5-ALA-induced fluorescence endoscopy of bladder carcinoma, *Urology*, 2001, Vol. 58, pp. 372–375.
9. Filonenko E.V. Fluorescentnaya diagnostika i fotodinamicheskaya terapiya v onkologii (Fluorescence diagnosis and photodynamic therapy in oncology). Dis. d.m.n. M., 2006, pp. 1–195.